Lane Medical Library

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
Direktor: Geheimrat Professor Dr. Max Borst.

Ein Fall von metastasierender Kolloidstruma

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
HUGO BERLING
aus Dillingen/Donau.

19 NOLTE 34

DISSERTATIONSVERLAG G. H. NOLTE DÜSSELDORF

MEINEN LIEBEN ELTERN

in Dankbarkeit gewidmet.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität zu München.

Referent: Geheimrat Professor Dr. Max Borst.

Tag der mündlichen Prüfung 9. März 1934.

Die Beziehungen zwischen histologischem Aufbau einer Geschwulst und ihrem biologischen Verhalten weisen eine gewisse Gesetzmäßigkeit auf. Die Erfahrung trug den einzelnen Geschwulstgeweben, dem bei gleichem klinischen Verhalten sich wiederholenden Strukturtyp, die diagnostische und prognostische Beurteilung gut- oder bösartig ein. Jedoch ist diese gefundene Regelmäßigkeit nicht immer verlässig; keineswegs ist die Bösartigkeit einer Geschwulst immer auch an bestimmte morphologische Eigenschaften gebunden; so erfährt diese Gesetzmäßigkeit in nicht wenigen Fällen eine Durchbrechung von Geschwülsten, die ihrem histologischen Aufbau nach in die Reihe der gutartigen Tumoren zu rechnen sind, hinsichtlich ihres klinischen Verhaltens aber den malignen Tumoren angehören. Es sind dies vor allem die metastasierenden „Adenome"; sie kommen im Darm und Magen (Selberg), in Leber (Hansemann) und Gallenblase (Selberg), im Uterus und besonders an der Schilddrüse vor. Dies sind die Fälle von sogenannter Struma adenomatosa maligna; sie haben adenomartigen Aufbau, ja sie stellen den gewöhnlichen hyerplastischen Strumen ähnliche Schilddrüsengeschwülste manchmal dar, besitzen aber klinisch bösartige Eigenschaften (Borst).

Die Frage ihrer Einordnung in die Geschwulstarten ist im Laufe der Zeit sehr verschieden beantwortet worden. Früher wurden alle epithelialen Schilddrüsentumoren mit klinischen Zeichen der Bösartigkeit, besonders der Metastasenbildung, zu den Carcinomen gerechnet. Diesen Standpunkt vertritt v. Recklinghausen eindeutig in seiner Stellungnahme zur ersten Veröffentlichung eines Falles von „metastasierender Gallertstruma" von Cohnheim im Jahre 1876; diesen und einen von Runge beschriebenen, offenbar ähnlich gelegenen Fall deutete er als Carcinom.

War erstmalig durch die Veröffentlichung Cohnheims Schwierigkeit in der Einordnung einer Geschwulst dieser Art entstanden, so bildete sich mit Häufung gleichgearteter Fälle ein neuer Begriff der gutartiggebauten, metastasierenden Struma heraus; er wurde mit den verschiedensten Bezeichnungen belegt: Von Langhans stammt der Name „metastasierende Kolloidstruma", von Masson die Benennung „Epithelioma adenoide"; C. Wegelin, der als Hauptmerkmal der Bösartigkeit die Metastasenbildung einer Geschwulst bezeichnet, gebraucht den Namen „metastasierendes Adenom". Nach Kocher besteht die Bezeichnung gutartig zu unrecht; „der fehlende histologische Nachweis der Malignität kann gegenüber dem klinischen Verlauf dieser Geschwülste, ihrer Metastasenbildung, ihrer Störung der gesamten Stoffwechselvorgänge und dem tödlichen Ausgang nicht in die Wagschale fallen." Über-

haupt, meint Kocher, sind Malignität und Benignität rein klinische Begriffe und das Gebiet der pathologischen Anatomie liegt jenseits von Gut und Böse. Zum Zwecke einer scharfen Begriffsbestimmung schlägt er daher die Bezeichnung „Struma colloides maligna" vor.

Mit dem neuen Begriff der metastasierenden Strumen mit gutartigem Gewebsbau wurde allmählich das Bedürfnis nach einer Einteilung nach neueren Gesichtspunkten und mit tiefer schürfenden Unterscheidungen auf dem Gebiete der epithelialen Schilddrüsentumoren überhaupt größer und allgemeiner. Man suchte so der Frage der Einordnung des „metastasierenden Adenoms" gerecht zu werden. Die Schwierigkeiten, die hierbei bestanden und bestehen, sind große; denn manche Geschwülste der Schilddrüse sind erfahrungsgemäß trotz ihrer mangelhaften Gewebsreife — C. Wegelin verweist hierbei auf die trabekulären Adenome — meistens gutartig, während anderseits viel weiter ausgereifte Tumoren, ihrem Bau nach also gutartige, ausnahmsweise ihre Bösartigkeit durch Metastasierung beweisen. Dies erschwert natürlich ein Einreihen, macht aber zugleich eine entsprechende Einteilung wünschenswert.

Dem suchte als erster Wölfler zu entsprechen; er unterschied malignes Adenom und eigentliches Carcinom der Schilddrüse. Das Carcinom unterwarf er einer weiteren Dreiteilung in das „alveoläre Carcinom", den „Zylinderepithelkrebs" und den „Plattenepithelkrebs".

v. Eiselsberg und Ehrhardt bezeichneten das maligne Adenom als Adenocarcinom und vereinigten dies mit dem Zylinderepithelkrebs Wölflers zu einer gemeinsamen Gruppe des Medullarkrebses; der alveoläre Krebs und die dritte Gruppe Wölflers wurden beibehalten. — Bei beiden Einteilungen ist es jedoch nicht möglich alle Fälle maligner Strumen einzureihen. Zudem betrachten Langhans und Kocher mehrere als Scirrhus von v. Eiselsberg und Ehrhardt beschriebene Fälle als im Oesophagus entstanden und sind der Ansicht, daß dieser Krebs erst sekundär in die Schilddrüse übergriff. Überhaupt konnte diese Einteilung bei der großen Mannigfaltigkeit der malignen Strumen auf die Dauer nicht genügen.

Langhans' Verdienst vor allem ist es gewesen, hier Wandel geschaffen zu haben. Seine Untersuchungen haben dargetan, daß es gut charakterisierte Gruppen von bösartigen epithelialen Schilddrüsengeschwülsten gibt, die nicht in das landläufige Schema des Krebses hineinpassen. Ihr histologischer Bau widerspricht geradezu der alveolären Struktur eines Krebstumors mit seinem bindegewebigen Stroma; vielleicht nehmen sie auch nach ihrem Mutterboden eine Sonderstellung ein.

Nicht weniger als sieben Formen maligner Strumen hat Langhans unterschieden. Im Laufe der Zeit ist zu seiner Arbeit eine nicht unbeträchtliche Anzahl von Zusätzen und Ergänzungen erschienen. Mit ihrer Berücksichtigung seien die einzelnen Formen wegen ihrer grundlegenden Bedeutung zusammenfassend und kurz aufgeführt.

Die „wuchernde Struma" Langhans' entspricht dem Adenocarcinom v. Eiselsbergs; sie zeigt Anhäufungen von epithelialen Zellen in polyedrischen Feldern oder radiären Strängen; diese sind von einander durch gefäßhaltige Septen getrennt. Gegen das Zentrum eines Knotens zu treten in den soliden Feldern und Strängen kolloidgefüllte Lumina auf. Zwischen diese Drüsenbläschen drängt sich sekundär gefäßreiches Stroma. Es resultiert schließlich ein dem normalen Schilddrüsenparenchym ähnliches Gewebe mit normalen Teilungsfiguren der Zellkerne. Die „wuchernde Struma" beweist ihre Malignität im Eindringen in das umgebende Schilddrüsengewebe, auch in Blutgefäße und ferner im Durchbrechen der Kapsel.

Die „Struma carcinomatosa" Langhans' ist charakterisiert durch solide Epithelstränge, die netzförmig sich nach allen Richtungen hin verzweigen. Zwischen ihnen spannt sich ein Interstitium von wechselnder Stärke aus, das Gefäße führt. Schrankenlos wuchern die Epithelstränge in das umgebende Gewebe ein. Eine Abgrenzung von der „wuchernden Struma" ist oft schwierig; auch in dieser, besonders in ihren jüngeren Teilen, sind solide Zellstränge vorhanden. Umgekehrt können auch bei der „Struma carcinomatosa" gelegentlich kolloidgefüllte Zysten auftreten.

Das „Papiloma cylindrocellulare malignum" Langhans' ist äußerst selten (Wegelin); es zeigt meist kleine Knoten und deutlichen lobulären Bau. Die Epithelzellen zeichnen sich durch besondere Größe aus und sind kubisch bis cylindrisch; sie bilden vorwiegend Drüsenschläuche; aus deren Wände entwickeln sich Papillen, die sich verästeln und unter einander verwachsen. Dabei entstehen röhrenförmige Lumina, in die Sekret geliefert wird. Die Zellen wuchern in die Kapsel, in die Septa der Läppchen, in das angrenzende Drüsengewebe und in die angrenzende Muskulatur hinein, ihre Bösartigkeit beweisend.

Die „Parastruma carcinomatosa", das Carcinom der Epithelkörperchen, gleicht der glykogenhaltigen Struma von Th. Kocher jun.; sie zeigt Läppchenbau aus polyedrischen Zellfeldern mit bindegewebigen Septen oder radiär gestellten Strängen. Die meist großen, vielkernigen Zellen enthalten Glykogen. Hohe, helle Zylinderzellen bilden Kanäle. Die Parastruma Langhans' bricht oft in Gefäße ein und verursacht Tochtergeschwülste.

Die „Struma carcinomatosa postbranchialis", (vielleicht gleich der Struma postbranchialis von Getzowa), die „kleinalveoläre großzellige Struma" von C. Wegelin, wird neuerdings als eine besondere Form des metastasierenden Adenoms aufgefaßt, ihr wird keine genetische Sonderstellung mehr eingeräumt. Ihre Zellen sind groß und gleichen Leberzellen, liegen locker in Haufen, selten in Strängen und haben deutliche Zellgrenzen. Zwischen ihnen ist ein zartes Stroma ausgespannt; auch kommen kleine, mit Kolloid gefüllte Lumina vor.

Höchst bösartig wie diese ist auch das „Cancroid", der Plattenepithelkrebs; er neigt zu Verwachsungen mit der Umgebung, infil-

triert Muskulatur und Haut. Wahrscheinlich entsteht er aus Epithelresten des fötalen Ductus thyreoglossus. Die Plattenepithelien bilden Nester, die in dichtes fibröses Stroma eingebettet sind, sie entarten zum Teil fettig und wandeln sich in eine breiige Masse um.

Als letzte sei hier die eigentliche dritte Gruppe der Langhans'schen Einteilung angeführt, die „metastasierende Colloidstruma". Hier reiht Langhans den Begriff der metastasierenden adenomartigen Schilddrüsenhyperplasie ein.

Kocher hat statt „metastasierende Colloidstruma" die Bezeichnung „Struma colloides maligna" vorgeschlagen. Wie Kocher hat Lubarsch das Unlogische in dem Ausdruck „metastasierende gutartige Struma" gebührend hervorgehoben; nach ihm ist es einzig richtig, von „Metastasierung geweblich typisch und homolog gebauter Gewächse" zu sprechen. Wegelin gibt diesem Begriff die Bezeichnung „metastasierendes Adenom" und unterscheidet kleinzellige und großzellige metastasierende Adenome. Nach Borst, Kaufmann und anderen ist jedoch die Bezeichnung „metastasierendes Adenom" überhaupt fallen zu lassen. Diese metastasierenden Geschwülste müssen wohl zu den Carcinomen gerechnet werden, weil neben dem klinisch-biologischen Verhalten sich noch zeigt, daß in solchen Fällen die Primärgeschwulst zum großen Teil ziemlich typisch gebaut ist, während die Metastasen teilweise typische, teilweise carcinomatöse Struktur zeigen (Borst). Sie sind als Carcinome zu betrachten, die nur eine dem Muttergewebe getreu nachgebildete Struktur bewahrt haben und demnach nichts oder fast nichts von Anaplasie zeigen (Borst).

Schließlich sei eine weitere Einteilung von Jäger erwähnt; unserem Begriff entspricht sein vierter Typ: „Metastasen benigner Strumen, in welchen kein Krebsgewebe enthalten ist". Drei weitere Gruppen stehen diesem Typ gegenüber. Doch ist es möglich, daß Fälle von „metastasierendem Adenom" nicht dem vierten Typ zugerechnet werden, sondern anderen Gruppen der Jägerschen Einteilung, so den „Metastasen maligner Strumen mit Schilddrüsengewebe" oder den „Fällen, bei denen die Metastasen scheinbar benigner Strumen Krebsgewebe enthalten"; denn das bloße Vorkommen von soliden Zellsträngen hat vielfach schon Veranlassung gegeben, eine krebsige Natur des Tumors anzunehmen, was aber keineswegs allein ausschlaggebend sein darf (C. Wegelin).

Von allen Einteilungen der Schilddrüsentumoren hat sich die von Langhans wohl als die brauchbarste erwiesen; sie gilt heute noch für viele als Richtlinie und Wegelin hat sich im wesentlichen ihr neuerdings angeschlossen, obwohl zwischen den einzelnen Gruppen Übergänge vorkommen und die Klassifizierung nicht immer leicht zu treffen ist. Nach Wegelin ist durch die Trennung des Typs der „wuchernden Struma" von dem des Adenoms der Langhans'schen Einteilung eine genauere Umschreibung des „metastasierenden Adenoms" erst ermöglicht.

Im Laufe der Zeit wurde eine große Anzahl Fälle dieser Art beschrieben. Doch halten von ihnen nur achtzehn einer strengeren

Kritik stand (Wegelin). Von den durch Wegelin vor allem anerkannten Fällen von „metastasierendem Adenom" seien hier wenige herausgegriffen und genannt: Der von Cohnheim im Jahre 1876 veröffentlichte, der von Middeldorpf, Gierke, Langhans und schließlich die von Wegelin selbst. Diesen kann nun ein neuer Fall von metastasierender Kolloidstruma angereiht werden

Die Krankengeschichte des Falles: Die 77 Jahre alte Weichenwärtersgattin Therese Lermer wurde am 30. Sept. 1932 in die Chirurgische Universitätsklinik München eingeliefert.

Vorgeschichte: An Kinderkrankheiten kann sich die Kranke nicht erinnern; sie war nie in ihrem Leben ernstlich krank. — Ein Sohn der Frau starb an Magenkrebs. — Vor drei Jahren bekam die Kranke am Schädeldach vorne links eine kleine Geschwulst. Allmählich vergrößerte sich diese. Im Laufe der Zeit kamen dicht daneben zwei weitere kleinere Geschwülste hinzu, allmählich mit dem ersten Tumor mehr oder weniger eine zusammenhängende Masse bildend. Im Februar 1932 brach die mittlere der Geschwülste auf; daher begab sich die Kranke in Behandlung eines praktischen Arztes, der Salbenverbände vornahm. Der Zustand der Frau wurde immer schlimmer, sodaß eine Überweisung in die Chirurgische Klinik am 30. September 1932 notwendig wurde. Der behandelnde Arzt hatte die Diagnose ulceriertes Carcinom am Schädel links gestellt.

Klinischer Befund vom 30. Sept. 1932: Mittelgroße Patientin in herabgesetztem Ernährungszustand; die Fettpolster sind gering; die Muskulatur ist schlaff. Haut und Schleimhäute sind etwas blaß. Pupillen sprechen sofort auf Lichteinfall und Nahsehen an. Die Nervenaustrittspunkte sind nicht druckschmerzhaft. Mund: Die Zähne sind in schlechtem Zustand; die Zunge ist belegt, der Rachen ohne Befund.

Der Hals zeigt nichts Besonderes. Mehrere harte Lymphdrüsen sind am Halse fühlbar.

Brust: Über der rechten Lunge findet sich eine Dämpfung. Das Atemgeräusch der beiden Lungen ist Bläschenatmen. Das Herz ist ohne besonderen Befund. Der Leib ist weich, die Leber hart, sie erscheint etwas vergrößert, ihr Rand ist druckschmerzhaft.

Örtlicher Befund: Über dem linken Stirn- und Schläfenbein befindet sich eine doppeltfaustgroße Geschwulst, die gegenüber dem gesunden Schädel gut abgegrenzt ist. Der mittlere Teil der Geschwulst ist oberflächlich ulceriert und schmierig belegt. Die übrigen Teile weisen sehr starke Gefäßbildung auf. Die Geschwulst fühlt sich weich an und ist auf ihrer Grundlage nur gering verschieblich. Krankheitsbezeichnung: Schädelsarkom links.

Röntgenbefund: Die seitliche Schädelübersichtsaufnahme ergibt eine unregelmäßige Begrenzung und Aufrauhung des äußeren Knochenblattes der Knochenteile im Bereich der Weichteilschwellung und -verdichtung über der linken Stirnbeinhälfte, heraufreichend bis an die vordere Begrenzung der Stirnhöhlen. Die betroffenen Knochenteile sind im ganzen stark verwaschen gezeichnet. Im Bereich der Auf-

rauhung erkennt man an einzelnen Stellen wolkige Schattenbildungen in den Weichteilen, zum Teil aber auch kleine Aufhellungen des Knochens, also Knochenzerstörung. Ob es sich hierbei um eine sekundäre Knochenzerstörung handelt, ausgehend vom Weichteiltumor oder ob eine primäre Knochengeschwulst vorliegt, ist röntgenologisch nicht zu entscheiden. — Eine Aufnahme von vorne nach hinten konnte wegen der Unmöglichkeit, die Kranke zu lagern, nicht ausgeführt werden.

Röntgendiagnose: Ausgedehnte Knochenzerstörung im Bereich des linken Stirn- und Scheitelbeines bei Weichteiltumor.

Bei der Operation wurde ein Teilchen der Geschwulst am Schädel zur histologischen Untersuchung excidiert und in das pathologische Institut gesandt.

Histologischer Befund des pathologischen Institutes: Die mikroskopische Untersuchung des übersandten Weichteiltumors am Schädeldach der Patientin Lermer Therese ergibt eine Struma maligna (Präparat: Schädelmetastase I. u. II.).

Behandlung: Salbenverbände. Am 7. Oktober 1932 Operation in ungestörter Chloroform-Narkose. Der mittlere, ulcerierte Tumor wird verkocht und mit der Bandschlinge schichtweise abgetragen. Jodoformgaze-Tamponade. Verband.

Fieberkurve vom 30. September bis 7. Oktober zeigt Temperaturen zwischen 36,2 und 37,2.

Der Puls hielt sich in der gleichen Zeit auf der Frequenz von 80 bis 110 Schlägen pro Minute.

Urinbefund: Eiweiß und Zucker negativ.

Die Patientin starb am 7. Oktober 1932 an Herzschwäche.

Auf besonderes Befragen des behandelnden Arztes ist zu erfahren, es soll der Schädeltumor schon früher einmal ulceriert gewesen und wieder zugeheilt sein. Ein halbes Jahr vor der Krankenhausaufnahme ulcerierte der mittlere Teil des Tumors. Seit dieser Zeit setzte bei der Patientin auch eine stetige Gewichtsabnahme ein, es begann langsam ein kachektischer Verfall. Hirndruckerscheinungen hat der behandelnde Arzt nie bei der Kranken beobachtet, obwohl sich die Dura später von wucherndem Tumorgewebe infiltriert erwies und durchaus raumbeengend im Schädelinnern wirken konnte.

Der Sektionsbefund ergibt: Weibliche Leiche in schlechtem Ernährungszustand; Länge 146 cm, Körpergewicht 33 kg. Totenstarre an den oberen und unteren Extremitäten vorhanden. Totenflecke an den abhängigen Partien. — Über dem linken Tuber frontale eine gut faustgroße Vorwölbung, die an einer fünfmarkstückgroßen Stelle ulceriert ist. Die Vorwölbung setzt sich aus zwei Höckern zusammen. Die Randpartien sind sehr hart, die mittleren Partien sind weich.

Bei der Eröffnung der Bauchhöhle findet sich ein etwa 0,5 cm dickes Fettpolster der Bauchdecken. Die Dünndarmschlingen sind

mäßig gebläht; das Peritoneum ist spiegelnd und glatt. Appendix nicht verändert, nach unten geschlagen, frei beweglich. Das große Netz liegt mit einem Zipfel in einem Bruchsack, der im rechten Lab. maj. gelegen ist. Die inneren Genitalien sind nach rechts verlagert.

Beim Eröffnen der Brusthöhle sinken die Lungen in ihren vorderen Partien gehörig zurück. Mäßige strangförmige Verwachsungen der linken Lunge mit der Pleura costalis lassen ohne weiteres sich stumpf lösen. In den hinteren Partien der rechten Lunge finden sich ausgedehntere Verwachsungen zwischen den einzelnen Lungenlappen und zwischen Pleura visceralis und costalis, die sich auch stumpf lösen lassen. Außerdem sind beide Lungen mit dem vorderen Teil des Mediastinums und mit dem Herzbeutel verwachsen, sodaß vom Herzen nur noch eine etwa einmarkstückgroße Fläche zu sehen ist. Ein Erguß ist nirgends vorhanden.

Der Herzbeutel zeigt ziemliche Auflagerungen von Fett. Ebenso findet sich eine ziemlich dicke subepikardial gelegene Fettschicht. Das Herz ist kaum so groß wie die Faust der Leiche. Im Herzbeutel finden sich wenige ccm einer klaren, hellgelben Flüssigkeit. Mitralis und Trikuspidalis je für einen Finger durchgängig. Die Schlußleisten der Mitralis sind durch gelbliche Einlagerungen mäßig verdickt; einige derartige Einlagerungen finden sich auch an den Ansatzstellen der Klappe. Die Trikuspidalis ist gehörig, ebenso die Pulmonalis. Der Nodulus Arantii der nach hinten liegenden Aortenklappe ist durch gelbliche Einlagerungen verdickt. Auch im Aortensegel der Mitralis finden sich gelbliche Einlagerungen. Die Aorta ist in ihrem Anfangsteil ausgebuchtet, die Intima ist glatt, nur an der Abgangsstelle der großen Gefäße finden sich derbe, gelbliche Einlagerungen. Die Abgangsstelle der Arteria coronaria dextra ist verengt. Die Arterien selbst sind geschlängelt, ihre Wandungen überall glatt. In den Herzohren finden sich keine festsitzenden Blutmassen. — Der Herzmuskel ist auf dem Schnitt dunkelbraun bis rot, es finden sich einzelne gelbliche Punkte.

Beide Lungenunterlappen sind auf dem Schnitt dunkelrot und zeigen vermehrten Saftgehalt, sie sind lufthaltig. Alle übrigen Teile sind sehr blaß, die Randpartien der Lunge fühlen sich luftkissenartig an. Außerdem finden sich in allen Lappen etwa erbsengroße, auf dem Schnitt teils bräunliche, teils weißliche Knoten, teils subpleural, teils im Lungengewebe selbst gelegen. Trachea und Bronchien zeigen blasse Schleimhaut, ebenso der Kehlkopf. — Die Schleimhaut des Oesophagus ist blaß und glatt. — Die Tonsillen sind beiderseits groß, zerklüftet, enthalten keine Eiterpfröpfe.

Beide Schilddrüsenlappen sind über gänseeigroß, grobknotig, die ganze Schilddrüse enthält zahlreiche bis taubeneigroße Knoten, die sich zum Teil sehr derb anfühlen. Der die Trachea überbrückende Mittellappen ist etwa drei cm breit und über daumendick. Die Kapsel der Knoten zeigt teilweise Verkalkungen. Alle Knoten sind gegen die Umgebung gut abgegrenzt, nirgends finden sich Einbrüche

in Gefäße oder ein Hineinwuchern in Nachbargewebe. Auf dem Schnitt wechseln weißliche, sehr feste Partien der Schilddrüse mit dunkelbraunen, teigartigen ab. Dazu finden sich einige erbsengroße Cysten mit gallertigem Inhalt. In anderen Partien findet man Cysten mit dunkelblaurotem Inhalt. Die einzelnen Knoten zeigen auf dem Schnitt zum Teil ein homogenes, gelbbräunliches Aussehen, insbesondere einige kleinere solitäre Knoten. Ihre Größe wechselt von Erbsengröße bis über Wallnußgröße. Andere Knoten mit verkalkter Kapsel sehen auf dem Schnitt weißlich-grau aus; häufig sind sie zentral in Zerfall begriffene. Zwei etwa wallnußgroße Knoten im linken Schilddrüsenlappen sind von dunkelroter bis brauner, haemorrhagischer Beschaffenheit, zentral cystisch zerfallend.

Der Magen ist klein, zeigt glatte und blasse Schleimhaut. Die Schleimhaut des Duodenums ist mäßig gerötet. — Die Leber ist klein, weist an der Vorderfläche eine horizontale, über dem rechten Lappen verlaufende Furche auf. An dieser Stelle ist die Leberkapsel etwas verdickt. Auf dem Schnitt ist die Leber dunkelbraunrot, Läppchenzeichnung deutlich. Zentralvenen stark gefüllt. — Die Gallenwege sind gut durchgängig. Die Gallenblase enthält teerfarbene, fadenziehende Flüssigkeit, keine Steine. Schleimhaut samtartig und glatt. — Pankreas zeigt normale Läppchenzeichnung; über das Organ zerstreut feine dunkelrote Punkte. — Die Milz ist klein; Pulpa nicht abstreifbar, Farbe dunkelrot, bläulich. — Nebennieren zeigen normale Mark- und Rindenzeichnung; in der rechten Nebenniere findet sich ein erbsengroßer Knoten, der auf dem Schnitt graurote Farbe zeigt. — Die Nieren sind sehr klein, ihre Rinde erscheint verschmälert. Oberfläche feinhöckerig, es finden sich einige bis erbsengroße Cysten. — Nierenbecken und Ureteren nicht erweitert, haben normale Schleimhaut. — Blasenschleimhaut normal weiß, nicht verdickte Wandung. — Rektumschleimhaut normal, weißlich, glatt. — Uterus nach rechts verzogen. Genitale weist keinen pathologischen Befund auf. — Aorta abdominalis zeigt kleine weißgelbliche Einlagerungen, die sich derb anfühlen. — Die Schenkelvenen sind frei.

An der Stirne wölbt sich über dem linken Augenbrauenbogen eine Geschwulst von etwa Apfelgröße vor; sie läßt sich auf der Unterlage nur schlecht verschieben, ihre Konsistenz ist ziemlich weich. Die mittlere Kuppel des Tumors ist etwa in Fünfmarkstückgröße ulceriert. An der Basis der Geschwulst ist der Knochenrand kraterförmig aufgeworfen. Auf dem Schnitt zeigt die Geschwulst ein homogenes, gelblichbräunliches, leicht glasiges Aussehen.

Bei Eröffnung des Schädeldaches zeigt sich, daß der Tumor über dem Tuber frontale die Dura in Form eines bis kirschgroßen Höckers durchbrochen hat. Das Gehirn ist an der entsprechenden Stelle eingebuchtet. —

In einer Rippe findet sich eine taubeneigroße, auf dem Schnitt graurote Anschwellung, von weicher Konsistenz.

Als pathologisch-anatomische Diagnose ist demnach zu stellen: Struma maligna mit Metastasen in Lunge, Rippe und Schädeldach, mit Durchbruch durch die Dura und Kompression des linken Stirnhirns. Nebennierenadenom. Tropfenherz. Hypostase in beiden Lungenunterlappen; Emphysem des rechten Lungenmittellappens und beider Oberlappen; alte Pleuraverwachsungen über der ganzen Hinterfläche der rechten Lunge. Stauungsleber. Atherosklerose der Aorta ersten Grades. (Sektionsprotokoll Nr. 925, vom 8. 10. 1932. Alter der Frau 77 Jahre).

Zur histologischen Untersuchung wurde die Schilddrüse in einzelne Stücke zerschnitten, die Knoten samt ihrer Umgebung nach dem Formalinverfahren gehärtet und in Paraffin eingebettet; die einzelnen Blöcke wurden aufgebraucht, sodaß Präparate aus verschiedenen Schichten gewonnen wurden. Gefärbt wurden die Schnitte mit Haematoxilin-Eosin und nach v. Gieson.

Ein makroskopisch bräunlich,homogen aussehender Knoten der Schilddrüse (Präparat Nr. 1) bietet folgendes histologische Bild: es fallen mittelgroße bis große Bläschen auf, die mit Kolloid gefüllt sind. Große Gruppen der Bläschen werden von Bindegewebszügen umfaßt. Im Gegensatz zu diesen Partien bilden Zellstränge an anderen Stellen des Präparates nur teilweise und nur kleine Lumina; die am Rande des Schnittes gelegenen Stränge von Epithelzellen zeigen überhaupt noch keine Lumenbildung. Mehrere Knoten etwa in der Mitte des Präparates enthalten mittelgroße bis große Follikel; daneben liegen kleinfollikuläre Bildungen und zwischen diesen verstreut solide Zellanhäufungen von strangartiger Form, wie sie oben bereits beschrieben wurden; sie scheinen Anlagen von jugendlichen Follikeln darzustellen. Überall sind die Follikel mit niedrigem, kubischem, einreihigem Epithel ausgekleidet. Zwischen den Follikelneubildungen findet sich nur spärliches Bindegewebe. Nirgends sind Mitosen zu sehen. Ganz besonders fällt die verschiedene Größe und Form der Epithelzellen auf; ferner sind die Kerne der einzelnen Zellen keineswegs gleichmäßig gebaut, vielmehr wechselt ihre Größe ziemlich stark; sie schwankt etwa zwischen 6 und 12 μ. Auch das Epithel der kleineren und größeren Follikel läßt bei starker Vergrößerung deutlich eine ähnliche Verschiedenheit der Kerngröße erkennen; dieser Befund ist jedoch nicht so ausgesprochen häufig wie bei den teilweise ganz soliden, zum Teil undifferenzierten Gewebspartien, die als solide Zellstränge imponieren. Das Bindegewebe ist teils zellarm, teils zellreicher, meist ziemlich stark aufgefasert, stellenweise auch hyalin degeneriert. Das Gewebe zeigt an einigen Stellen Nekrosen und ausgedehnte regressive Metamorphosen. Diagnose: Struma partim nodosa, colloides, proliferans, partim parenchymatosa mit regressiven Metamorphosen.

Ein zweiter, etwa kleinkirschgroßer Knoten (Präparat Nr. 2), ebenfalls bräunlich und homogen, besteht histologisch aus einem großen Knoten und zahlreichen kleineren. Der große Knoten setzt

sich zusammen aus großen und mittelgroßen Bläschen; gegen den Rand des Knotens zu nehmen die Bläschen an Größe ab, fast bis zum völligen Verschwinden ihres Lumens; sie alle erfüllt rosarotes Kolloid. Ähnlichen Aufbau zeigen auch kleinere andere Knoten. Gegen die Peripherie der einzelnen Knoten zu verschwindet auch hier die Lumenbildung der follikelartigen Zellanhäufungen vollkommen, sodaß schließlich solide Stränge von Epithelzellen in Erscheinung treten. An weiteren Stellen des Präparates bilden solche solide Zellstränge kleine knötchenförmige Zellanhäufungen, dabei mischen sich teilweise auch ganz junge, kleine Bläschen unter sie. Die genannten soliden, aber auch kleinfollikulär gebauten Zellstränge durchziehen das faserige Bindegewebe; in der Mitte solcher Bezirke liegen ein oder mehrere kolloiderfüllte Bläschen. Sie alle, gleichgültig ob große oder kleine Follikel, kleidet — besonders bei stärkerer Vergrößerung sichtbar — einschichtiges, kubisches Epithel aus. Neben Abflachungen der Epithelzellkerne fallen hier die verschiedene Größe und Färbung der einzelnen Kerne auf; diese Kernunterschiede sind wohl am deutlichsten an den Stellen solider Zellstränge. In der Hauptsache herrschen hellere Kerne vor; sie besitzen meist einen dunkler gefärbten Nukleolus; gerade diese pflegen auch in ihrer Größe und Form sehr zu variieren. In Partien mit solch ausgeprägtem Kernbefund liegen allenthalben auch Zellen verstreut, die zwar nicht gleich groß sind, jedoch die dunklere Färbung ihrer Kerne als gemeinsames Merkmal aufweisen. Stellenweise sind Blutungen in das Gewebe erfolgt, in deren Umgebung Makrophagen Haemosiderin in ihrem Protoplasma aufgespeichert haben.

Diagnose: Struma partim nodosa colloides, partim parenchymatosa, proliferans, mit frischeren und älteren Blutungen.

Ein cystisch zerfallender, bräunlich aussehender Knoten (Präparat Nr. 3) mit weißlicher, narbiger Umgebung zeigt mikroskopisch zwischen reichlichen, teilweise hyalin degenerierten, teils verkalkten Bindegewebszügen größere und kleinere Follikel; sie haben ovale, aber auch unregelmäßige Gestalt und führen zum Teil eosinophiles Kolloid. Die Wand eines größeren arteriellen Gefäßes zeigt nekrotische Veränderungen und Verkalkung. Auch solide Zellstränge fallen auf, meist mit der Neigung, Lumina zu bilden; sie machen den Eindruck junger Follikelanlagen.

Diagnose: Struma colloides, proliferans, fibrosa, mit ausgedehnter Hyalinisierung und teilweiser Verkalkung.

Ein viertes Präparat (Präparat-Nr. 4) stellt die Umgebung eines bräunlichen, zerfallenden Knotens mit haemorrhagischen Stellen dar. Das histologische Bild zeigt ausgedehnte Nekrosen, stellenweise auch Blutungen, durch die einzelne Follikel geschädigt erscheinen. Die noch erhaltenen Follikel sind mittelgroß, zum Teil groß. Ein einschichtiges, kubisches Epithel kleidet sie aus. Sie sind mit blaß gefärbtem Kolloid ausgefüllt. Eine Gefäßwand zeigt Verkalkung; die Intima hat sich von der Gefäßwand abgelöst.

Diagnose: Struma colloides nodosa mit Nekrosen und Blutungen.

Ein weiteres Stückchen der Schilddrüse (Präparat-Nr. 5), makroskopisch ein solider gelber bis bräunlicher Knoten, zeigt mikroskopisch kleinfollikuläre neben großfollikulären Bezirken. Die Bläschen sind überall mit einreihigem, kubischem Epithel ausgekleidet; sie führen größtenteils Kolloid. Es findet sich auch ein Knoten mit soliden Zellsträngen; die Zellen zeigen jedoch überall so ziemlich den gleichen Typus: meist kubische Form und verschieden große, rundliche bis ovale Kerne. Nirgends sind Mitosen zu finden. Teilweise sind die Zellen auch zu Haufen zusammengelegen. Auch eine nekrotische Stelle mit Verkalkung ist zu finden. In einem Bezirk erscheint das Epithel einiger Follikel etwas höher als kubisches Epithel zu sein pflegt. Die Follikel sind umgeben von kleineren Zellhaufen und -strängen. Die einzelnen Follikel enthalten kein Kolloid. Das ganze Bild ist beherrscht auf der einen Seite von degenerativen Prozessen, anderseits von regenerativen Zell- und Follikelneubildungen.

Diagnose: Teils Kolloidstruma, teils proliferierende kleinfollikuläre Struma.

Die Umgebung eines haemorrhagisch zerfallenden Knotens (Präparat-Nr. 6) besteht histologisch aus ausgedehnen Nekrosen und Blutungen. Die peripheren Bezirke eines größeren Knotens zeigen noch erhaltene Stellen; in diesen liegen große bis mittelgroße Follikel; ihr Epithel ist einreihig, kubisch; blaßrosa gefärbtes Kolloid füllt das Lumen der Follikel. In den Randpartien ist ein großer Knoten gelegen mit fast nur soliden Zellsträngen; wenig Bindegewebe grenzt ihn von seiner Umgebung fast ganz ab; nur an einer Seite geht er unmittelbar über in die Randzone des benachbarten Knotens, die aus größeren und mittelgroßen Bläschen besteht. In dem Übergangsgebiet liegen, ebenso wie im Innern dieses Randknötchens, solide Zellstränge, teilweise mit Andeutung von Lumenbildung; sogar eine Reihe kleinster kolloidgefüllter Follikel ist schon zu sehen. Das Bindegewebe zeigt auf große Strecken hin hyaline Umwandlung, daneben auch Verkalkungen.

Diagnose: Struma collides nodosa, proliferans, mit ausgedehnten Blutungen und Nekrosen, mit kleinfollikulärer Randzone.

Ein weiteres Stückchen (Präparat-Nr. 7) enthält einen homogenen gelben bis bräunlichen Knoten mit bindegewebiger Umgebung und die Randpartie eines haemorrhagischen Knotens. Der histologische Aufbau zeigt teils größere, teils mittelgroße Follikel; diese sind mit einreihigem, kubischem Epithel ausgekleidet und führen ein meistenteils zartrosa gefärbtes Kolloid. Die bindegewebige Kapsel enthält breite hyalinisierte Schichten, auch Stellen mit Verkalkungen. Haemosiderinablagerungen sind ebenfalls zu sehen. Der zweite anstoßende Knoten enthält ausgedehnte nekrotische Bezirke; nur noch peripher sind größere kolloidführende Follikel zu erkennen.

Diagnose: Struma colloides nodosa mit fibröser Kapsel, stellenweise mit Nekrosen.

Ein solitärer, homogener, gelbbrauner Knoten (Präparat-Nr. 8) ist histlogisch aufgebaut aus meist großen Follikeln, ausgekleidet mit kubischem, einreihigem Epithel; ihre Lumina sind kolloidgefüllt. Daneben breitet sich eine kleinfollikuläre, kolloidgefüllte Zone aus. Epithelzellen, meist kubischer Form, liegen in dichten Reihen, sie weichen oft nur wenig auseinander, ein kleines Lumen freilassend; offenbar stellen sie Partien von Follikelneubildungen dar.

Diagnose: Struma colloides, nodosa, proliferans.

Makroskopisch zeigt ein gelbbrauner Knoten (Präparat-Nr. 9) auffallende Bindegewebszüge und kleine Haemorrhagien. Mikroskopisch fällt vor allem die Teilung des Präparates in zwei verschiedene Abschnitte auf. Die eine Hälfte enthält Knoten, bestehend fast nur aus großen und mittelgroßen, meist kolloidgefüllten Bläschen. In den einzelnen Knoten finden sich kleine Blutungen; zwischen den Knoten erstrecken sich teilweise breite Bindegewebszüge mit homogen aussehenden, rosa gefärbten hyalinen Stellen ohne Epithelbegrenzung. In der anderen Hälfte des Präparates herrschen diffus verstreute, kleinste Follikel vor, die zum Teil mit Kolloid gefüllt sind; zwischen ihnen liegen zahlreiche solide Zellstränge, undifferenziert und ohne Lumenbildung, allerdings lassen sich an einigen Stellen schon Andeutungen von Lumenbildung erkennen. Die einzelnen Teile dieser Hälfte des Präparates heben sich deutlich durch ihren enormen Zellreichtum von den Kolloidknoten ab, sie sind von diesen auch durch Bindegewebszonen abgegrenzt. Bei stärkerer Vergrößerung sind wieder die von anderen Präparaten her bereits bekannten Epithelproliferationen zu erkennen, Zellstränge nur zum Teil mit schmalen Lumina, einzelne Stellen mit jugendlichen Follikeltypen.

Diagnose: Struma colloides nodosa, proliferans, fibrosa.

Ein weiterer Knoten (Präparat-Nr. 10) zeigt gelbweiße, auch gelbrötliche Farbe. Histologisch stellt das Präparat einen Knoten dar, in dem ausgedehnte Bezirke der Nekrose verfallen sind. An einzelnen Stellen finden sich Verkalkungen. Zentralere Partien enthalten ausgedehnte Blutungen, verschiedentlich hat sich Haemosiderin abgelagert. In den Randbezirken des nekrotischen Knotens sind größere und kleinere Follikel gelegen, fast alle mit Kolloid gefüllt. Innerhalb des nekrotischen Gebietes lassen sich Follikel beobachten, deren Epithel verschiedentlich eine Abplattung erfahren hat. Die übrigen Follikel sind mit einschichtigem kubischem Epithel ausgekleidet. Auffallend ist auch hier die stark wechselnde Kerngröße. Neben den groß- und kleinfollikulären Anordnungen sieht man auch ein von Bindegewebe umsäumtes Knötchen; es enthält neben Gefäßen und kleinen Follikeln auch Zellstränge, teils mit angedeuteter Lumenbildung, teils vollkommen solide. In den etwas ungleich großen Epithelzellen liegen manchmal hellere, größere Kerne von rundlicher Form, auch mit einem Nukleolus; an anderen Stellen sieht man wieder kleinere, mehr längliche Kerne; auch ganz dunkel gefärbte Kerne fallen auf. Vereinzelte Kerne übertreffen in ihrem Durchschnitt die übrigen etwa um das Doppelte.

Diagnose: Struma colloides nodosa mit Nekrosen, Blutungen und Proliferationen.

Multiple kleine, glasige, gelbliche Knoten (Präparat-Nr. 11) mit Bindegewebszügen haben den gleichen histologischen Aufbau wie der vorausgegangene Knoten; sie zeigen jedoch keine Nekrosen und keine Blutungen. Kleinere und größere Follikel liegen durcheinander. Breite Bindegewebsstreifen ziehen sich zwischen den einzelnen Knötchen hin, sie grenzen größere Bezirke ab, papilläre Wucherungen sind nicht zu beobachten.

Diagnose: Struma colloides nodosa fibrosa.

Ein homogener Knoten von gelblicher bis bräunlicher Farbe (Präparat-Nr. 12) ergibt denselben mikroskopischen Befund wie die eben beschriebenen.

Präparat-Nr. 13 stellt einen kleinen Knoten von gelbbräunlicher Farbe mit seiner Umgebung dar, der von kleinen Haemorrhagien durchsetzt ist. Im histologischen Bilde ist Hyalinisierung des Bindegewebes festzustellen; ausgedehnte Gebiete sind der Nekrose verfallen, nur noch an einigen Stellen läßt sich die Struktur kolloidgefüllter kleinerer und größerer Follikel erkennen. Hier und dort sind kleine Haemorrhagien zu sehen.

Diagnose: Struma colloides nodosa fibrosa necroticans.

Andere Knoten der Schilddrüse (Präparat-Nr. 14) haben bräunliches, homogenes oder glasiges, durchsichtiges Aussehen; weißliche Bindegewebszüge lassen sich schon makroskopsich erkennen. Mikroskopisch finden sich einzelne Knoten von wechselnder Größe, die sich aus kleineren bis mittelgroßen Bläschen zusammensetzen; diese sind mit regelmäßigem, einreihigem, kubischem Epithel ausgekleidet und führen fast überall Kolloid. An manchen Stellen fällt ein starker Gefäßreichtum besonders auf. Breite Bindegewebsstreifen erstrecken sich zwischen den einzelnen Follikelgruppen und zeigen an zahlreichen Stellen hyaline Degenerationen. Vereinzelte enorm erweiterte Follikel mit endothelartig abgeplatteten Epithelien zeigen wie die jugendlichen, kleineren Follikel hellrosa gefärbtes Kolloid. In ihrer Nähe sind strangartige Zellanhäufungen mit Neigung zu Lumenbildung zu sehen.

Diagnose: Struma colloides nodosa fibrosa.

Präparat-Nr. 15 stellt eine Lymphdrüse dar mit homogenen, weißlichen Stellen. Mikroskopisch erweisen sich diese hellen Stellen als größere Keimzentren.

Das histologische Bild der Rippenmetastase zeigt einen Aufbau aus länglichen, teils unregelmäßig gestalteten Follikeln; ein einreihiges, meist kubisches Epithel kleidet diese aus, an verschiedenen Stellen jedoch erscheint das Epithel zylindrisch; merkwürdigerweise liegen in den zylindrischen Zellen die großen Kerne nicht basal, sondern nahe am Lumen. Starke Verzweigungen der Drüsen fallen besonders auf. Die Follikel enthalten nur ganz vereinzelt Kolloid. Reste von breiteren und schmäleren Knochenbälkchen haben sich noch stellenweise erhalten. Einzelne Anhäufungen von Epithelzellen,

meist ohne Lumen, sind zu sehen. Mitosen und Unregelmäßigkeiten der einzelnen Zellen können nicht beobachtet werden. — Diagnose: Metastase einer teils kolloiden, teils proliferierenden kleinfollikulären Struma.

Im ersten Präparat der Lungenmetastase fällt ein Knoten auf, der durch eine Bindegewebskapsel von dem benachbarten emphysematösen Lungengewebe abgegrenzt ist. Der Knoten ist bis auf schmale Randpartien völlig nekrotisch. Man sieht keine deutliche Follikelbildung; rundliche, kleinere und größere Räume sind mit rosa gefärbter Masse ausgefüllt. Kerntrümmer liegen in und zwischen diesen Räumen; in dem ganzen Gebiet fehlt eine richtige Epithelauskleidung. Gegen den Rand zu stößt man auf zahlreiche Blutgefäße; ganz dicht an der Bindegewebsumgrenzung finden sich ziemlich ungeordnete Stränge von meist kubischem Epithel.

Die Zellkerne der kleineren und größeren Bläschen sind in einem zweiten Präparat der Lungenmetastase (Lungenmetastase Nr. 2) viel regelmäßiger gestaltet als dies bei den beschriebenen Schilddrüsenteilchen größtenteils der Fall war. Nur in geringem Maße finden sich hier Verschiedenheiten der Kerngröße und Kernart. Im Gegensatz hierzu zeichnen sich die oben beschriebenen Randpartien des Lungenmetastasen-Präparates Nr. 1 durch eine enorme Verschiedenheit ihrer Zellkerne aus — deutlich zu sehen bei starker Vergrößerung. Die einzelnen Zellen liegen wirr durcheinander, nur manchmal bilden sie Anhäufungen mit schwachen Andeutungen einer Lumenbildung. Die Zellkerne weichen hinsichtlich ihrer Größe und Färbung in weit stärkerem als bisher beobachtetem Maße von einander ab. Die deutlichen, von Bindegewebe umgebenen Follikel im zweiten Präparat sind prall mit eosinophilem Kolloid gefüllt. Das Epithel, an verschiedenen Stellen von seiner Unterlage abgehoben, hat meist kubische Form. Das angrenzende Lungengewebe zeigt keine degenerativen Veränderungen, es erscheint nur zur Seite gedrängt.

Die Geschwulst am Schädeldach (Präparat: Schädelmetastase III. und IV.) hat folgenden histologischen Aufbau: Der Gesamteindruck ist ein ziemlich geordneter, mehr differenzierter. In einer Ecke des Präparates findet sich eine Partie, in der größere Follikel mit kleineren abwechseln, sie sind ausgekleidet mit einreihigem, zylindrischem Epithel und mit stark eosinophilem, kubischem Epithel. Sie enthalten fast nirgends Kolloid. Nur eine geringe Menge von Stroma ist zu sehen. In den übrigen Abschnitten herrschen diese geordneten, kleinen Bläschen weniger vor; es finden sich meist längs liegende Zellstränge, die an Drüsenschläuche erinnern; das auskleidende Epithel ist ziemlich regelmäßig, teils zylindrisch, teils kubisch. Im zylindrischen Epithel liegen die gleichmäßig großen Kerne nicht basal, sondern meist in der Mitte der Zellen. Die Polymorphie der Kerne ist im Vergleich zur Rippen- und Lungenmetastase gering.

Das bei der histologischen Untersuchung gefundene jugendliche, zum Teil noch undifferenzierte, solide, meist strang-

artig angeordnete Schilddrüsengewebe deutet bei dem Alter der Frau darauf hin, daß es sich hier nicht um eine normale Schilddrüse handeln kann. Den Gewebsregenerationen stehen zahlreiche degenerative Prozesse mit kleineren, geschrumpften oder pyknotischen Kernen gegenüber. Ein carcinomatöses Gewebe war in den einzelnen Schilddrüsenknoten nicht nachzuweisen, auch nicht in den Metastasen; es fehlen dazu stärkere Atypien und Mitosen; — die Frage, ob in diesem Falle ein dem histologischen Aufbau nach carcinomatöser Tumor vorliege, ist demnach zu verneinen. Der im großen und ganzen wohl geformte Aufbau, die ziemlich geordnete Zusammensetzung des Strumagewebes weisen auf eine gutartige Drüsengeschwulst, im Sinne einer adenomatösen Hyperplasie der Schilddrüse hin.

Als hauptsächlichen Befund in fast allen untersuchten Teilen ergibt die histologische Untersuchung der Schilddrüse eine Struma colloides, nodosa, teils proliferans, teils necroticans, im Sinne einer „Struma colloides Langhans".

Jedoch lassen hier vor allem die stark wechselnde Kerngröße und andere Atypien, wie in den meisten derartigen Fällen, Andeutungen auf die Bösartigkeit des vorliegenden Geschwulstgewebes bereits erkennen, die sich im klinischen Verhalten kundtut.

Ein infiltratives, destruierendes Wachstum der einzelnen Geschwulstknoten war nicht festzustellen, überall waren die Kapselwände intakt, was eine häufige Eigenart solcher metastasierender Schilddrüsentumoren zu sein scheint. Nur in den Fällen von Cohnheim, Middeldorpf und Thomsen war schon makroskopisch die Bösartigkeit des Primärtumors am Einbruch in ein Gefäß zu erkennen; das Geschwulstgewebe hatte Kapsel und Gefäßwand infiltriert und durchbrochen, sodaß in einer Vene ein Geschwulstthrombus gefunden werden konnte. Infiltrierendes Wachstum derartiger Schilddrüsentumoren mikroskopisch nachzuweisen gelang nur Wegelin und Wissmer-Kowarsky.

Die Erklärung der Metastasenbildung ist in diesen Fällen leicht, Weg und Ausgangsstelle erscheinen leicht erkennbar. Hier aber konnte kein Einbruch in ein Gefäß, kein Durchwuchern der Kapsel der einzelnen Knoten festgestellt werden. Den Weg der Metastasierung weisen in unserem Falle wohl die zahlreichen Lungenmetastasen; sie machen es wahrscheinlich, daß die Verbreitung über den Blutweg stattfand; bei der Passage der Geschwulstkeime durch die Lungenkapillaren kam es zur Bildung kleinerer Lungenmetastasen, von denen alle Lungenlappen geradezu übersäht erscheinen. Nach Wegelin erfolgt die Metastasierung solcher „Schilddrüsenadenome" meist auf dem Blutweg, seltener auf dem Lymphweg. Metastasen in den Lymphknoten werden nur manchmal erwähnt (Cohnheim, Mayer, Stein, Langhans). Den Tumor zu bestimmen, dem die Metastasen zur Last fallen, ist bei der Vielzahl, dem ähnlichen Bau der Geschwulstknoten in den Schilddrüsenlappen sehr erschwert, ja unmöglich; das ist eine häufige Schwierigkeit der „metastasierenden

Struma colloides" Langhans; bei gleichem Befund gelang nur Oderfeld und Steinhaus die Entscheidung, welche Schilddrüsenknoten in ihren Fällen als Ursache der Tochtergeschwülste inbetracht kamen.

Die Herkunft der Metastase am Schädeldach, in der Lunge und Rippe, erhellt in erster Linie aus dem histologischen Aufbau, der dem des Schilddrüsengewebes gleicht, aus dem Kolloidgehalt, aus dem gleichen Verhalten, der Affinität des Sekretes zur Eosinfärbung, endlich durch Ausschließung aller anderen Möglichkeiten. Manchmal läßt schon das makroskopische Aussehen auf den genetischen Zusammenhang der Metastasen mit der Schilddrüse schließen, wie im Cohnheim'schen Falle. Regensburger fand in den Bläschen der Metastasen dieselben rhombischen, mit Eosin färbbaren Kristalle, wie sie manchmal in der normalen Schilddrüse vorkommen. Das Sekret der Metastasen erweist sich in einigen Fällen dem Schilddrüsensekret wenn nicht ebenbürtig, so doch wesensverwandt (Wegelin); dafür sprechen die Fälle von Gierke, Ehwald und Stein; bei ihnen wurde Jod in nicht unbeträchtlichen Mengen nachgewiesen. In den meisten Fällen jedoch fiel die Untersuchung des Metastasensekretes auf Jod negativ aus, (Regensburger, Zappeloni, Wegelin). Daß eine Metastase sogar die Funktionstüchtigkeit der Schilddrüse erreichen, ja diese biologisch ersetzen kann, beweist der berühmt gewordene Fall von v. Eiselsberg; es hatte sich nach Totalexstirpation der Schilddrüse bei einer einfachen adenomatösen Struma eine chronische Cachexia thyreopriva, verbunden mit tetanischen Anfällen, entwickelt. Die Symptome, auch die Anfälle gingen zurück, als eine Metastase im Sternum auftrat; dieser Tumor schwoll sogar während der Menstruation an, was auf funktionelle Beziehungen der Metastase mit anderen endokrinen Drüsen schließen läßt; denn Wegelin erklärt das Anschwellen der Strumametastase als eine hormonal ausgelöste Hyperämie, nervöse Einflüsse kämen hier nicht inbetracht.

Der histologische Befund der Metastasen ähnelt dem der Primärgeschwulst außerordentlich, er weist ebenfalls den Charakter einer „Struma colloides maligna Langhans" auf. Doch bestehen einige wesentliche Abweichungen vom Primärtumor in der Zellform der Rippenmetastase, in dem Gewebsbefund der Lungenmetastase; dann beweist das Gewebe der Schädelmetastase seine Bösartigkeit durch infiltrierendes und destruierendes Wachstum, was der Primärtumor vermissen läßt. In manchen Fällen, Langhans, Fischer, und anderen, verrät schon das histologische Bild den bösartigen Charakter einer Metastase. Meist tritt jedoch die Bösartigkeit in biologischer Hinsicht zutage, im alles zerstörenden Wachstum, durch Wuchern und Rezidivieren; die Bösartigkeit der Tochtergeschwülste kann im Vergleich zum Primärtumor ungleich größer, ja ungeheuer sein.

Der Reichtum an Blutgefäßen der Schädelmetastase ist auffallend. An der Schilddrüse selbst war eine übermäßige Anzahl von Blutgefäßen nicht festzustellen. Die starke Vascularisation ist eine häufig anzutreffende Eigentümlichkeit der „metastasierenden Ade-

nome“ überhaupt und zwar betrifft sie Primär- und Tochtergeschwülste in gleicher Weise. Cramer, Middeldorpf, Feurer, De Crignis, Klinge und andere berichten sogar von pulsierenden Geschwülsten dieser Art. Die Pulsation kann so auffallend sein, daß klinisch schon Verwechslungen mit Aneurysmen vorgekommen sind (Wegelin). Die Töchtergeschwülste im Knochengewebe scheinen unter den Metastasen vor allem großen Gefäßreichtum aufzuweisen.

Die Größe der vorliegenden Schilddrüsengeschwulst ist nicht bedeutend; klinisch blieb sie, wie in vielen anderen Fällen, völlig latent; der Primärtumor, die Struma, ließ jegliche Anzeichen von Bösartigkeit vermissen. Die Struma kann durchaus schon jahrelang bestanden haben, muß aber dann die gleiche Größe stets beibehalten haben. In Gierkes Fall war die Schilddrüse auch kaum vergrößert. Manche berichten sogar von unverändertem Schilddrüsengewebe, von scheinbar „normalen“ Schilddrüsen, denen Strumametastasen zur Last gelegt werden müssen; so wenig kann der wahre Ursprung der Metastasen angedeutet sein (Riedel, Zappeloni, Schmitt).

In unserem Falle war die Knochenmetastase am Schädeldach die Ursache aller klinischen Erscheinungen. Sie trat im Krankheitsbild als solitärer Tumor in Erscheinung; die anderen Tochtergeschwülste in Lunge und Rippe sind wie der Primärtumor völlig unauffällig geblieben; dies bewog den erst behandelnden Arzt zur Diagnose „Carcinom des Stirn- und Schläfenbeins“, dies führte später in der Klinik zur Krankheitsbezeichnung „Sarkom des Schädels“. Erst die histologische Untersuchung der Geschwulst am Schädeldach brachte den überraschenden Befund einer Metastase einer Struma maligna. Das Gleiche läßt sich in vielen anderen Fällen auch beobachten, die Knochenmetastasen geben häufig Anlaß zur Fehldiagnose Sarkom. Überhaupt ist nach Gierke nur einmal und zwar von Gussenbauer bei bestehender, großer, klinisch gutartig scheinender Struma die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Strumametastase in der Wirbelsäule gestellt und durch die Operation bestätigt worden. Zu Lebzeiten unserer Kranken, allerdings nur wenige Stunden vor ihrem Tode, war noch durch die histologische Untersuchung die genetische Beziehung des Knochentumors zur Schilddrüse sicher gestellt worden.

Wurden in den Fällen von Gierke, Wegelin, Schmitt und anderen langsam einsetzende Beschwerden, wie schleichende Paresen mit vorübergehenden ausstrahlenden Schmerzen beobachtet, so konnte hier in diesem Fall außer dem Sichtbarwerden des Schädeltumors merkwürdigerweise keinerlei klinische Erscheinung festgestellt werden; das Geschwulstgewebe hatte die Dura durchwuchert und ein etwa kirschgroßer Knoten verdrängte an der Durchbruchsstelle die Hirnmasse, trotzdem fehlten entsprechende Symptome.

In den meisten veröffentlichten Fällen von metastasierender Kolloidstruma sind Knochenmetastasen mit auffallenden klinischen Symptomen, ähnlich wie in unserem Falle, beschrieben; unter den

Metastasen einer Struma maligna beherrschen die des Knochensystems zumeist das klinische, ja auch das anatomische Bild. Das gab schon Wegelin Anlaß zu einer Zusammenstellung der beobachteten Lokalisationen der beschriebenen Knochenmetastasen, der Häufigkeit nach geordnet. Die Metastasen im Knochengewebe führten in einigen Fällen sogar zu Spontanfrakturen (Middeldorpf, Goebel, Crone, Klinge und andere). Im Falle Middeldorpf waren sie sogar mehrfach und betrafen nach einander beide Oberschenkel- und beide Oberarmknochen.

Zu bemerken ist noch, daß mit dem Exulcerieren der Schädelgeschwulst gleichzeitig ein körperlicher Verfall, eine rapide Gewichtsabnahme bei unserer Kranken einsetzten. Vielleicht ist neben den anderen Zeichen der Bösartigkeit, wie destruierendes Wachstum, auch die Kachexie der Schädeldachgeschwulst zur Last zu legen. Hier, wie in verschiedenen anderen Fällen, ist der rasche Zerfall der Knochenmetastasen auffallend. Die Weichteiltumoren scheinen sich im allgemeinen klinisch unauffällig zu verhalten.

Zusammenfassung:

Eine Struma verursachte in diesem Falle Metastasen in der Lunge, in einer Rippe und am Schädeldach. Die einzigen klinischen Symptome machte die Metastase am Schädeldach; ihretwegen begab sich die Kranke in ärztliche Behandlung; ihretwegen wurde auch ein operativer Eingriff vorgenommen; so kam es auch, daß die Geschwulst am Schädel als Solitärtumor betrachtet wurde und Anlaß ward zu Fehldiagnosen.

Eine Probeexcision aus der Schädeldachgeschwulst wies auf ihren Zusammenhang mit der Schilddrüse hin.

Nur um wenige Stunden überlebte die Kranke die Operation, bei der die Geschwulst am Schädeldach größtenteils verkocht und mit der Bandschlinge abgetragen wurde. Bei der Sektion der Frau wurde die Diagnose einer Kolloidstruma mit Metastasenbildung gestellt. Die Metastasen wurden in großer Anzahl in der Lunge und eine in einer Rippe gefunden; sie waren wie der Primärtumor klinisch latent geblieben. Die Metastasierung erfolgte mit Wahrscheinlichkeit auf dem Blutweg, wofür die zahlreichen Lungenmetastasen sprechen. Ein Einbruch in Gefäße jedoch, wie überhaupt ein infiltratives Wachstum von Geschwulstgewebe, konnte bei der makroskopischen, auch bei der mikroskopischen Untersuchung nicht gefunden werden.

Die histologische Untersuchung des Primärtumors ergibt die Diagnose: Struma colloides nodosa, partim proliferans, partim necroticans, partim fibrosa. Die Struma besteht aus einem Gewebe, das sonst gutartigen Schilddrüsengeschwülsten, adenomatösen Hyperplasien, entspricht. Starke Atypien, sowie Mitosen, wie sie für carcinomatöse Gewebe charakteristisch wären, liegen nicht vor; eben-

so lassen die einzelnen Knoten der Struma infiltrierendes und destruierendes Wachstum vermissen. Gleichwohl erscheint in Anbetracht der ausgeprägten Verschiedenheit von Zellgröße, Zellart und vor allem Kerngröße, wie sie an manchen Stellen und besonders im Bereich häufig gefundener, wenig differenzierter Zellstränge vorkommt, ein Hinweis auf die Bösartigkeit dieser Struma colloides auch im histologischen Bilde gegeben. Ebenso bietet das Follikel-Epithel der Strumaknoten mikroskopisch ein etwas außergewöhnliches Bild: Neben degenerativen Zellen mit sehr dunkel gefärbten, pyknotischen Kernen liegen oft andere Epithelzellen, die als regenerierende Gewebsbestandteile imponieren und an den heller gefärbten Zellkernen erkenntlich sind. Die genannten Andeutungen von Bösartigkeit erfahren ihre überzeugende Bestätigung durch das klinische Verhalten der Struma, durch die Metastasierung und Kachexie; neben diesen könnte auch das infiltrierende Wachstum der Schädelmetastase die Bösartigkeit des vorliegenden Geschwulstgewebes beweisen. Die Kachexie war bei der Kranken schon so weit fortgeschritten, daß diese die Operation nur ganz kurze Zeit überstehen konnte. Es liegt hier also eine m e t a s t a s i e r e n d e , dem histologischen Aufbau nach eigentlich als gutartig anzusprechende Schilddrüsengeschwulst vor.

Der genetische Zusammenhang zwischen Schädeldachgeschwulst, den Tumoren in Lunge und Rippe mit der vorhandenen Schilddrüsengeschwulst, dem Primärtumor, ist nachgewiesen worden, vor allem durch die weitgehende Übereinstimmung des Aufbaues der einzelnen Gewebe.

Das histologische Bild der Metastasen deckt sich mit dem der verschiedenen Strumaknoten weitgehend, gleichwohl bestehen gewisse Unterschiede zwischen Primärtumor und Tochtergeschwülsten. Hatte das Geschwulstgewebe in den einzelnen Strumaknoten weder umgebendes Gewebe, noch die Kapsel infiltriert, so war das Gewebe der Schädelmetastase infiltrierend und destruierend in die umgebenden Weichteile, in das benachbarte Knochengewebe und schließlich in die Dura vorgedrungen. Die Zellgröße und Zellform, auch das Verhalten der Kerne der Rippenmetastase, das ziemlich undifferenzierte Gewebe einer Lungenmetastase, ergeben gewisse Abweichungen von dem Verhalten des Gewebes im Primärtumor. Mitosen und sonstige stärkere Atypien läßt auch das Geschwulstgewebe der Metastasen vermissen.

Somit ergibt die mikroskopische Untersuchung weder beim Primärtumor, noch bei den Tochtergeschwülsten Anhaltspunkte für carcinomatöse Veränderungen im histologischen Sinne. Es stehen sich histologischer Befund der Struma und ihr klinisch höchst bösartiges Verhalten gegenüber. Es liegt offenbar ein ähnlicher Fall vor, wie Langhans ihn unter der Bezeichnung „metastasierende Kolloidstruma" beschreibt, wie ihn Gierke, Wegelin und andere beschrieben und dafür den Namen „metastasierendes Schilddrüsenadenom" wählten.

Damit gehört dieser Fall zu dem anfangs erörterten Begriff einer Struma mit histologisch gutartigem Bau, jedoch mit klinisch bösartigem Verhalten; dieser Begriff stellt gewissermaßen ein Mittelding dar zwischen der Reihe der bösartigen und der der gutartigen Geschwülste; er bereitet daher bei der Zuteilung zu den Geschwulstklassen Schwierigkeiten; seine Benennung und Einreihung unter die Geschwülste ist daher ebenso vielgestaltig wie umstritten, je nachdem, ob Primärtumor oder die Metastasen den Charakter einer Geschwulst bestimmen, ob klinisches oder histologisches Verhalten für die Einreihung unter die Geschwulstarten maßgebend sind.

Nicht verfehlen möchte ich, Herrn Geheimrat Professor Dr. Borst für die gütige Überlassung des Materials herzlichst zu danken; ebenfalls Herrn Dr. Emminger, Pathologisches Institut München, für seine wertvollen Ratschläge.

SCHRIFTTUM.

Borst: Echte Geschwülste (Blastome).

Borst: Die Lehre von den Geschwülsten. 1902.

Cohnheim: Einfacher Gallertkropf mit Metastasen. Virchows Arch. Bd. 68 (1876).

v. Recklinghausen: Bemerkungen zu dem Aufsatze des Herrn Cohnheim. Virchows Archiv Bd. 70 (1877).

Langhans: Über die epithel. Form d. malign. Struma. Virchows Arch. Bd. 206 (1911).

Henke-Lubarsch: Band VIII. Seite 241; Bearbeitung von C. Wegelin.

Bontsch: Über das Vorkommen von Metastasen bei gutartigen Kröpfen. Inaug.-Diss. Freiberg i. Br. 1893.

Cohn: Beitrag zur Klassifizierung der epithel. Formen der malign. Struma. Inaug.-Diss. Königsberg 1910.

Cramer: Beitrag zur Kenntnis der Struma maligna. Archiv f. klin. Chir. Bd. 36 (1887).

De Crignis: Zur Kasuistik der metastasierenden, anscheinend gutartigen Struma. Frank. Zeitfr. f. Pathol. Bd. 14 (1913).

Crone: Über Strumametastasen. Bruns Beitrag zur klin. Chir. Bd. 93 (1914).

Ehrhardt: Zur Anotomie und Klinik der Struma maligna. Bruns Beitr. zur klin. Chir. Bd. 35. (1912).

Ehrle: Über einen Fall von Strumametastase am Schädel. Ingaugur.-Diss. Freiburg 1902.

v. Eiselsberg: Über Knochenmetastasen des Schilddrüsenkrebses. Archiv. f. klin. Chir. Bd. 46. (1893).

Ewald: Kropfmetastasen (Scapula, Jochbogen). Ges. d. Ärzte Wiens Juni 1893.

Feurer: Paradoxe Strumametastase. Festschrift f. Kocher Wiesbaden 1891.

Feuerer: Einige Fälle von metastas. Schilddrüsengeschwülste. Inaug.-Diss. Kiel 1889.

Gierke: Über Knochentumoren mit Schilddrüsenbau. Virchows Arch. Bd. 170 (1902).

Guth: Zur Kasuistik der sogen. metastasierenden Kolloidstruma. Zentralbl. f. allg. Pathologie und Path. Anat. Bd. 32 Nr. 10 (1922).

Honsell: Über gutartige metastasierende Strumen. Bruns Beiträge zur klin. Chir. Bd. 24 (1899).

Jaeger: Über Strumametasen. Bruns Beiträge zur klin. Chir. Bd. 130 (1924).

Klinge: Über die metastasierende Kolloidstruma. Dtsch. Ztschr. für Chir. Bd. 187 (1924).

Meyer: Über das maligne Adenom d. Schilddrüse. Arch. f. Laryngol. Bd. 5 (1896).

Middeldorpf: Zur Kenntnis der Knochenmetastasen bei Schilddrüsentumoren. Arch. f. klin. Chir. Bd. 48 (1894).

Oderfeld & Steinhaus: Zur Kasuistik der Knochenmetastasen von normalem Schilddrüsengewebe. Zentralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat. Bd. 12 Nr. 5 (1901) u. Bd. 14 (1903).
Poser: Über Metastasenbildung gutartiger Kröpfe. Inaugur.-Diss. Jena 1906.
Regensburger: Über tumorartige Metastasen von Schilddrüsengewebe im Knochen. Inaug.-Diss. Straßburg 1911.
— Schilddrüsenmetastasen im Knochen. Berl. Klin. Wochenschr. 1912 Nr. 33.
Reinhardt: Struma adenomatosa metastatica maligna. Münchener Med. Wochenschr. 1917 Nr. 45 Vereinsber.
Schädel: Über Struma maligna. Münch. Med. Wochschr. 1922 Nr.35.
Schmidt, K.: Über einen Fall von anscheinend gutartiger Struma adenomatosa mit Metastasen in der Wirbelsäule und einer Rippe. Inaug.-Diss. München 1908.
Thomsen: Multiple Strumametastasen. Bruns Beitr. z. klin. Chir. Bd. 115 (1919).
Weber: Über das Adenoma maligna der Schilddrüse und seine Metastasenbildung im Unterkiefer. Inaug.-Diss. Zürich 1913.
Wölfler: Zur Anatomie und Pathologie des Kropfes und Nebenkropfes. Arch. f. klin. Chir. Bd. 40 (1890).

LEBENSLAUF.

Als Sohn arischer Eltern, des Apothekers Oskar Berling und Änne Berling, geb. Flesch, wurde ich, Hugo Berling, geboren am 28. Juli 1909 in Nordhalben i. Oberfr. (Bayern).

Im Jahre 1915 kam ich an die Volksschule in Nordhalben, im Jahre 1918 an das humanistische Gymnasium in Bayreuth, im Jahre 1919 an das Alte Gymnasium in Bamberg, und im Jahre 1923 an das humanistische Gymnasium in Dillingen (Donau), wo ich im Frühjahr 1928 die Reifeprüfung ablegte.

Am 1. Mai 1928 begann ich das medizinische Studium an der Universität Würzburg; vom Wintersemester 1928/29 bis zum Sommersemester 1932 war ich an der Universität München, wo ich im Jahre 1930 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Am 15. April 1932 ging ich an die Universität Bonn, am 1. Nov. 1932 wieder an die Universität München, wo ich bis zum Ende meines medizinischen Studiums verblieb und am 21. Dezember 1933 die ärztliche Prüfung bestand.